

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|-----------|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07D 209/18, 401/12, A61K 31/40</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/09946 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. März 1998 (12.03.98)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04474 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 1997 (16.08.97) (30) Prioritätsdaten: 196 36 150.8 6. September 1996 (06.09.96) DE (71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE). (72) Erfinder: LEBAUT, Guillaume; 5, rue de la Baugerie, F-44230 Saint-Sébastien-sur-Loire (FR). MENCIU, Cécilia; 11, rue du 4 septembre, F-44100 Nantes (FR). KUTSCHER, Bernhard; Stresemannstrasse 9, D-63477 Maintal 1 (DE). EMIG, Peter; Ludwig-Erhardstrasse 22, D-63486 Bruchköbel (DE). SZELENYI, Stefan; Haendelstrasse 32, D-90571 Schwaig (DE). BRUNE, Kay; Weiherackerweg 17, D-91080 Marloffstein (DE).</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SK, TR, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> |
| <p>(54) Title: N-SUBSTITUTED INDOL-3-GLYOXYLAMID WITH ANTI-ASTHMATIC, ANTIALLERGIC AND IMMUNOSUPPRESSIVE/IMMUNOMODULATING EFFECT (54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE INDOL-3-GLYOXYLAMIDE MIT ANTI-ASTHMATISCHER, ANTIALLERGISCHER UND IMMUNSUPPRESSIVER/IMMUNOMODULIERENDER WIRKUNG (57) Abstract New N-substituted indol-2-glyoxylamids, the production method and the pharmaceutical application thereof are disclosed. The inventive compounds appear to have antiasthmatic, hypoallergenic and immunosuppressive/immunomodulating properties. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft neue N-substituierte Indol-3-glyoxylamide, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung. Die Verbindungen weisen antiasthmatische, antiallergische und immunsuppressive/immunomodulierende Wirkungen auf.</p> | | |

N-substituierte Indol-3-glyoxylamide mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung

Beschreibung

Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamisch aktive Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.

In der Patentanmeldung NL 6502481 werden Verbindungen beschrieben, die über ein antiinflammatorisches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.

In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indolyl-3-glyoxylsäure und deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonsulsiv und β -adrenergisch wirksame Verbindungen.

G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beschreiben 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharmakologisch nicht charakterisiert sind.

E. Walton et al. berichten in J.Med.Chem. 11,1252 (1968) über Indolyl-3-glyoxylsäure-Derivate, die inhibitorisch auf die Glycerophosphat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase wirken.

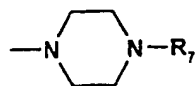
In der Europäischen Patentschrift EP 0 675 110 A1 werden 1H-Indol-3-glyoxylsäureamide beschrieben, die als sPLA2-Inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung allergischer Rhinitis und rheumatischer Arthritis zur Anwendung kommen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen aus der Indolyl-3-glyoxylsäure-Reihe zur Verfügung zu stellen, die antiasthmatische und immunmodulierende Wirkung besitzen.

Ferner werden die chemischen Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutische Verfahren zur Überführung der neuen Verbindungen in Arzneimittel und deren Zubereitungsformen beschrieben.

Bedeutung (C₁-C₆)-Alkyl, sowie die Bedeutung (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.

- R₁ kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus oder ein Pyridylmethyl-Rest, worin CH₂ in der 2-, 3-, 4-Stellung stehen kann, sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁-C₆)-Alkyl-amino-Rest substituierte 2-,3- und 4- Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-,3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethyl- und Chinolylmethyl-Restes mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein können.
- R₁ kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α-Glycyl-, den α-Sarkosyl-, den α-Alanyl-, den α-Leucyl-, den α-iso-Leucyl-, den α-Seryl-, den α-Phenylalanyl-, den α-Histidyl-, den α-Prolyl-, den α-Arginyl-, den α-Lysyl-, den α-Asparagyl- und den α-Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R₁ beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C₁-C₆-Alkanolen, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.-Butylester vor. Weiterhin kann R₁ die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R und R₁ können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel III oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R₁ eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



Formel III

R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion, mit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Säureadditionssalze vorliegen, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure und Bernsteinsäure.

Sowohl die Verbindungen der Formel I als auch deren Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salze mit einer physiologisch verträglichen Säure verabreicht werden.

Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ vorgenommen werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I oder deren Salz mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute antiasthmatische, antiallergische und immunsuppressive/immunmodulierende Wirkung, beispielsweise bei Transplantationen und Krankheiten wie Psoriasis, rheumatoiden Erkrankungen und chronischer Polyarthritis, in den folgenden pharmakologischen Modellen:

Hemmung der „late phase“ - Eosinophilie in der BAL 24 Stunden nach Allergen-Challenge an Meerschweinchen

Männliche Meerschweinchen (200 - 250 g, Dunkin Hartley Shoe) wurden subcutan mit Ovalbumin (10 µg Ovalbumin + 1 mg Al(OH)₃) aktiv sensibilisiert und 2 Wochen später geboostert. Eine Woche nach dem Boostern mit Ovalbumin wurden die Tiere einer inhalativen Challenge mit Ovalbumin (0,5 %ige Lösung) für 20 - 30 Sekunden ausgesetzt. 24 Stunden später wurden die Tiere mittels einer Überdosis Urethan getötet, entblutet und mit 2 x 5 ml 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt.

Assays zur Bestimmung der Peptidylprolylisomerase (PPlase)-Aktivität und Hemmung

Die PPlase-Aktivität der Cyclophiline wurde enzymatisch nach Fischer et. al. (1984) gemessen. Nach Isomerisierung des Substrates durch die Peptidylprolylisomerase, ist dieses für Chymotrypsin zugänglich, das das Chromophor p-Nitroaniline spaltet. Für die Bestimmung der Hemmung der PPlase-Aktivität durch Substanz wurde rekombinantes humanes Cyp B verwendet. Die Interaktion von Cyp B mit einem potentiellen Inhibitor wurde wie folgt durchgeführt:

Eine bestimmte Konzentration gereinigten Cyp B wurde mit 1 μ M Substanz für 15 min inkubiert. Die PPlase-Reaktion wurde durch Zugabe der Substratlösung zum Reaktionsgemisch gestartet, das HEPES-Puffer, Chymotrypsin und entweder Test- oder Kontrollproben enthält. Unter diesen Bedingungen wurde eine Kinetik erster Ordnung erhalten mit einer Konstanten $K_{\text{beobachtet}} = K_0 + K_{\text{enz}}$, wobei K_0 die Spontanisomerisierung und K_{enz} die Geschwindigkeit der Isomerisierung der PPlase-Aktivität ist. Die Extinktionswerte, die der Menge des gespaltenen Chromophors entsprechen, wurden mit einem Beckman DU 70 Spektrophotometer bei einer konstanten Reaktionstemperatur von 10 °C gemessen.

Die beobachtete Restaktivität in Gegenwart verschiedener Substanzen wurde mit den nur mit Lösungsmittel behandelten Cyclophilinen verglichen. Die Ergebnisse wurden in % Restaktivität angegeben. Cyclosporin A (CsA) wurde als Referenzverbindung verwendet. Zusätzlich wurde die Hemmung der PPlase-Aktivität durch SDS-PAGE kontrolliert.

Kolorimetrisches Assay (auf dem MTT-Test basierend) für die nicht-radioaktive Quantifizierung der Zellproliferation und Überlebensfähigkeit

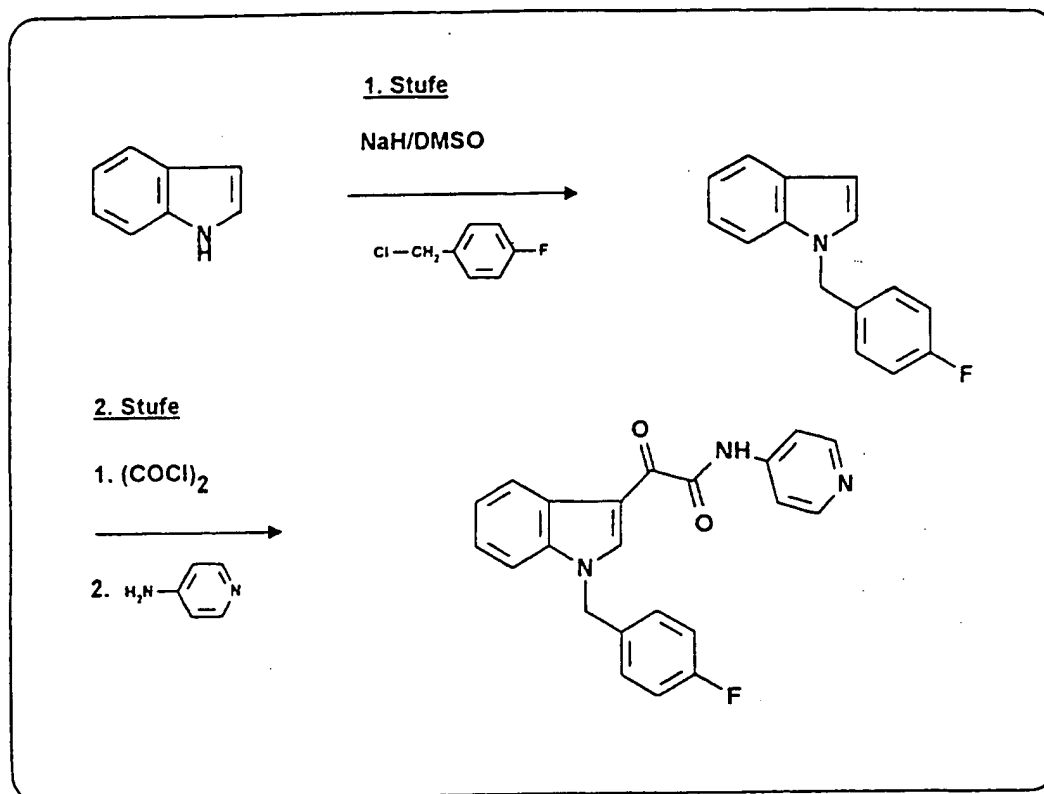
MTT wird für die quantitative Bestimmung der Zellproliferation und Aktivierung z. B. bei der Reaktion auf Wachstumsfaktoren und Cytokine wie IL-2 und IL-4 verwendet sowie für die Quantifizierung der antiproliferativen oder toxischen Wirkungen.

Der Assay basiert auf der Spaltung von gelbem Tetrazoliumsalz MTT zu purpurroten Formazankristallen durch metabolisch aktive Zellen.

Die Zellen, in einer 96 Loch-Gewebekulturplatte gezüchtet, werden mit gelber MTT-Lösung für ca. 4h inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit bilden sich purpurrote Formazansalz-kristalle. Diese Salzkristalle sind in wässrigen Lösungen unlöslich, können aber durch Zugabe von Lösungsvermittler und durch Inkubation der Platten über Nacht gelöst werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich, dargestellt am Aufbau der Verbindung Beispiel 1:

Schema 1



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Schema 1:

1. Stufe:

Das Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 oder im Phenylgerüst einfach oder mehrfach substituiert sein kann, wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einer Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base,

Als Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes, primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20-80°C besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-3 stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Säurefängers filtriert, das Filtrat i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie über Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (95:5, Vol/Vol) Verwendung.

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheschema 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen. In der sich anschließenden Tabelle 1 sind aus der allgemeinen Formel 1 und den Substituenten R₁-R₄ und Z die Strukturen dieser Verbindungen und ihre Schmelzpunkte zu ersehen:

Beispiel 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

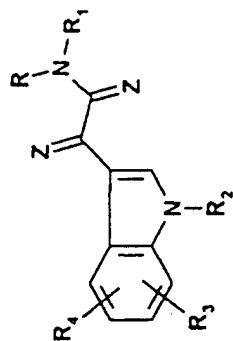
1. Stufe

1-(4-Fluorbenzyl)-indol

In eine Mischung von 2,64 g Natriumhydrid (0,11 Mol, Mineralölsuspension) in 100 ml Dimethylsulfoxid wird eine Lösung von 11,72 g (0,1 Mol) Indol in 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Man erhitzt 1,5 Stunden auf 60°C, läßt danach abkühlen und tropft 15,9 g (0,11 Mol) 4-Fluorbenzylchlorid zu. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, über Nacht stehengelassen und sodann unter Rühren in 400 ml Wasser gegossen. Man extrahiert mehrmals mit insgesamt 150 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat i.Vak. ein. Der Rückstand wird i. Hochvakuum destilliert: 21,0 g (96% d.Th.)

Sdp. (0,5mm): 140°C

- Beispiel 8 N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 9 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid
- Beispiel 10 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 11 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 12 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 13 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 14 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 15 N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 16 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 17 (4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 18 N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid
- Beispiel 19 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 20 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 21 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentylloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 22 4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 23 N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 24 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid



Formel I

| Beispiel | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Z | Fp. |
|----------|---|----------------|-----------------|----------------|----------------|---|---------|
| Bsp. 1 | H | | | H | H | O | 225-6°C |
| Bsp. 2 | H | | CH ₃ | H | H | O | 176°C |
| Bsp. 3 | H | | | H | H | O | 173°C |
| Bsp. 4 | H | | | H | H | O | 140°C |
| Bsp. 5 | H | | | H | H | O | 185°C |

Tabelle 1: Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

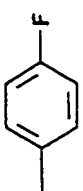

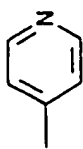
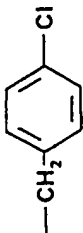
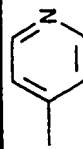
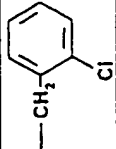
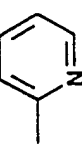
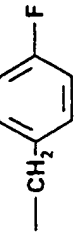
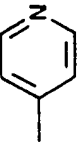
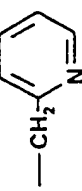
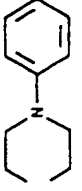

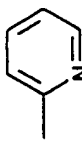
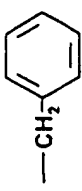
| Beispiel | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Z | Fp. |
|----------|----------------------------|---|--|----------------|----------------|---|---------|
| Bsp. 12 | H |  |  | H | H | O | 144°C |
| Bsp. 13 | H |  |  | H | H | O | 234°C |
| Bsp. 14 | H |  |  | H | H | O | 184°C |
| Bsp. 15 | H |  |  | H | H | O | 141°C |
| Bsp. 16 | H |  |  | H | H | O | 202°C |
| Bsp. 17 | R+R ₁ zusam. |  |  | H | H | O | 115°C |
| Bsp. 18 | H |  |  | H | H | O | 112-3°C |

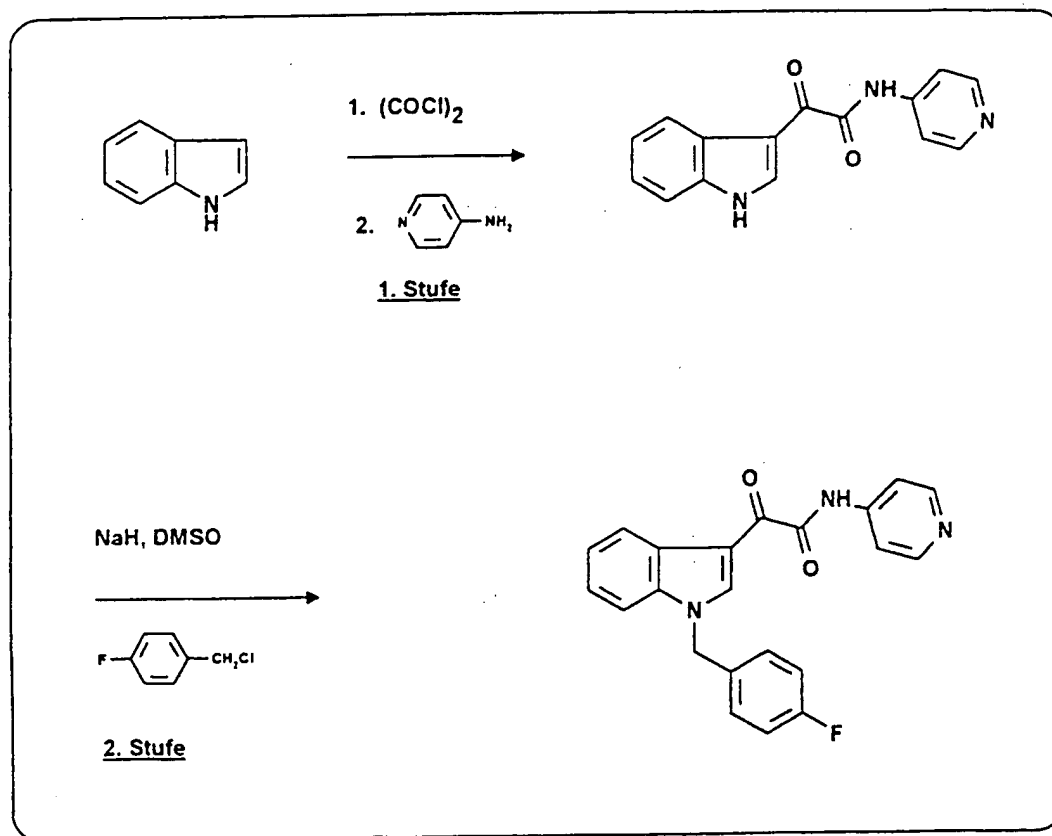
Tabelle 1: Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

Ausgangsstufen für die nach Syntheschema 1 hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel 1, die aus Tabelle 1 hervorgehen.

Für die Syntheseendstufen der Beispiele 1 bis 22 und 24 bis 26 sind alle Vorstufen käuflich.

Weiterhin sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 erhältlich, dargestellt am Aufbau der Verbindung Beispiel 27:

Schema 2



N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man das gewünschte Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylhalogenid entweder unverdünnt oder in einem Verdünnungsmittel, das z.B. auch zur Lösung des „Indol-3-yl-glyoxylamids“ verwendet wurde, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, z.B. 30 Minuten bis 12 Stunden, reagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C und 80°C, besonders zwischen 50 und 70°C. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, die Lösung z.B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran bzw. n-Butanol extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben bzw. reinigt den öligen Rückstand durch Destillation oder durch Säulen- bzw. Flashchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Methylenchlorid und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenchlorid und Ethanol im Verhältnis 9:1 (V/V).

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheschema 2 zugrundeliegt, wurden Verbindungen synthetisiert, die auch schon gemäß des Synthesablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden und aus Tabelle 1 hervorgehen. Die diesbezüglichen Vorstufen dieser Verbindungen sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Beispiel 27

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid
(Endstufe, mit Beispiel 1 identisch)

1. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Nach dem vorliegenden Schema 2 wurden die folgenden Vorstufen (1. Stufe des Reaktionsschemas 2, Tabelle 2) erhalten.

Beispiel 31 N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

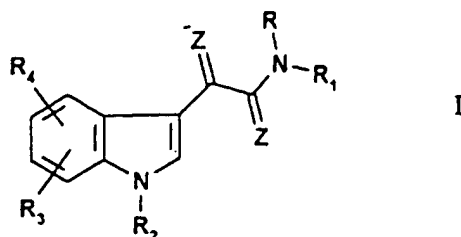
Beispiel 32 N-(4-Nitrophenyl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Beispiel 33 N-(4-Fluorphenyl)-(indol-3-yl)glyoxyamid

Beispiel 34 N-(Pyridin-3-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Patentansprüche

1. N-substituierte Indol-3-glyoxylamide der Formel I



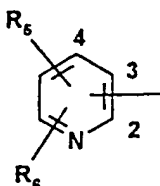
I

sowie deren Säureadditionssalze,

wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

R= Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)- Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benylgruppe substituiert sein kann,

R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl-amino und mit der Carboxylgruppe bzw. der mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel II



II

R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion, mit (C₁-C₆)-Alkylamino, der Benzhydrylgruppe und der Bis-p-fluorbenzylhydrylgruppe substituiert sein kann,

R₂ kann Wasserstoff und die (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert und das Phenyl seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann, ferner kann die für R₂ geltende (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-, 3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen oder (C₁-C₄)-Alkoxygruppen substituiert sein können, ferner steht R₂ auch für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrundeliegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann,

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy, weiterhin die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, die (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₃)-alkyl-Funktion bedeuten,

Z kann für O und S stehen,

und wobei unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe für die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ regelmäßig sowohl „geradkettige“ als auch „verzweigte“ Alkylgruppen zu verstehen sind, wobei „geradkettige Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und „verzweigte Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert.-Butyl bezeichnen und unter „Cycloalkyl“ Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen sind,

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid

4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentylloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-glyoxylamid X

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methyl-indol-3-yl]-glyoxylamid

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 zur Herstellung eines Arzneimittels.

4. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 3 allein oder in Kombination untereinander zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung für Transplantation und Krankheiten wie beispielsweise Psoriasis, rheumatoide Erkrankungen und chronische Polyarthritis.

5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 2 neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

worin Z die Bedeutung Sauerstoff hat und Hal ein Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und danach mit einem primären oder sekundären Amin der Formel VII

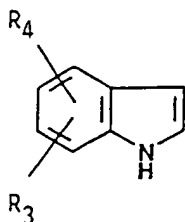


VII

worin R und R₁ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel umsetzt und die Zielverbindung der Formel I isoliert,

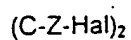
oder

b) ein Indolderivat der Formel IV



IV

worin R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel mit einer reaktiven Verbindung der Formel VI



VI

worin Z die Bedeutung Sauerstoff hat und Hal ein Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und danach in einem aprotischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel mit einem primären oder sekundären Amin der Formel VII



VII

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/18 C07D401/12 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | EP 0 675 110 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4 October 1995 cited in the application see the whole document | 1,3 |
| A | FR 2 689 888 A (RHONE-POULENC RORER S.A) 15 October 1993 see the whole document | 1,3 |
| A | DE 15 95 924 A (MERCK & CO. INC.) 12 February 1970 see the whole document & NL 6 502 481 A cited in the application | 1,3 |
| | --- -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 1997

Date of mailing of the international search report

07.01.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | <p>GB 1 028 812 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 11 May 1966 cited in the application see the whole document -----</p> | 1,3 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Patent Application No

PCT/EP 97/04474

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 675110 A | 04-10-95 | AU 1621795 A | 12-10-95 |
| | | BR 9501404 A | 05-03-96 |
| | | CA 2146097 A | 02-10-95 |
| | | CN 1114310 A | 03-01-96 |
| | | CZ 9500822 A | 13-12-95 |
| | | FI 951553 A | 02-10-95 |
| | | HU 72048 A | 28-03-96 |
| | | JP 7285933 A | 31-10-95 |
| | | NO 951252 A | 02-10-95 |
| | | NZ 270848 A | 26-05-97 |
| | | PL 307951 A | 02-10-95 |
| | | US 5654326 A | 05-08-97 |
| FR 2689888 A | 15-10-93 | AU 667214 B | 14-03-96 |
| | | AU 3956593 A | 18-11-93 |
| | | CZ 9402482 A | 15-11-95 |
| | | EP 0635003 A | 25-01-95 |
| | | FI 944729 A | 07-10-94 |
| | | WO 9321155 A | 28-10-93 |
| | | HU 71354 A | 28-11-95 |
| | | IL 105255 A | 18-02-97 |
| | | JP 7505410 T | 15-06-95 |
| | | MX 9301986 A | 31-05-94 |
| | | NO 943692 A | 03-10-94 |
| | | NZ 251730 A | 28-08-95 |
| | | PL 172754 B | 28-11-97 |
| | | SK 122094 A | 10-05-95 |
| | | US 5484804 A | 16-01-96 |
| | | ZA 9302527 A | 08-11-93 |
| DE 1595924 A | 12-02-70 | FR 1460528 A | 08-02-67 |
| | | GB 1089071 A | |
| | | NL 6502481 A | 30-08-65 |
| | | US 3351630 A | 07-11-67 |
| GB 1028812 A | | NONE | |
| | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04474

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/18 C07D401/12 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | EP 0 675 110 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4. Oktober 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- | 1,3 |
| A | FR 2 689 888 A (RHONE-POULENC RORER S.A.) 15. Oktober 1993 siehe das ganze Dokument --- | 1,3 |
| A | DE 15 95 924 A (MERCK & CO. INC.) 12. Februar 1970 siehe das ganze Dokument & NL 6 502 481 A in der Anmeldung erwähnt --- | 1,3 |
| | --- -/- | |



Welkere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07.01.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04474

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | <p>GB 1 028 812 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 11.Mai 1966 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----</p> | 1,3 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. les Aktenzeichen

PCT/EP 97/04474

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 675110 A | 04-10-95 | AU 1621795 A | 12-10-95 |
| | | BR 9501404 A | 05-03-96 |
| | | CA 2146097 A | 02-10-95 |
| | | CN 1114310 A | 03-01-96 |
| | | CZ 9500822 A | 13-12-95 |
| | | FI 951553 A | 02-10-95 |
| | | HU 72048 A | 28-03-96 |
| | | JP 7285933 A | 31-10-95 |
| | | NO 951252 A | 02-10-95 |
| | | NZ 270848 A | 26-05-97 |
| | | PL 307951 A | 02-10-95 |
| | | US 5654326 A | 05-08-97 |
| FR 2689888 A | 15-10-93 | AU 667214 B | 14-03-96 |
| | | AU 3956593 A | 18-11-93 |
| | | CZ 9402482 A | 15-11-95 |
| | | EP 0635003 A | 25-01-95 |
| | | FI 944729 A | 07-10-94 |
| | | WO 9321155 A | 28-10-93 |
| | | HU 71354 A | 28-11-95 |
| | | IL 105255 A | 18-02-97 |
| | | JP 7505410 T | 15-06-95 |
| | | MX 9301986 A | 31-05-94 |
| | | NO 943692 A | 03-10-94 |
| | | NZ 251730 A | 28-08-95 |
| | | PL 172754 B | 28-11-97 |
| | | SK 122094 A | 10-05-95 |
| | | US 5484804 A | 16-01-96 |
| | | ZA 9302527 A | 08-11-93 |
| DE 1595924 A | 12-02-70 | FR 1460528 A | 08-02-67 |
| | | GB 1089071 A | |
| | | NL 6502481 A | 30-08-65 |
| | | US 3351630 A | 07-11-67 |
| GB 1028812 A | | KEINE | |